

尿细胞角蛋白 19 在膀胱移行细胞癌术后监测中的应用

罗广承 白培明 张忠英 苏汉忠 陈福全

【摘要】 目的 评价尿细胞角蛋白 19 片段(CK19, 又称 CYFRA21-1) 在膀胱移行细胞癌(BTCC) 术后监测中的作用。方法 对 67 例保留膀胱的 BTCC 术后患者定期行膀胱镜检查发现 21 例复发, 采用电化学发光免疫分析(ECLIA) 技术测定复发组(21 例)、未复发组(46 例) 和正常对照组(24 例) 的尿 CK19 含量。结果 复发组尿 CK19 的平均值为(19.60±18.57) μg/L, 明显高于未复发组(2.33±1.64) μg/L 和正常对照组(1.82±0.83) μg/L。复发组与未复发组及正常对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。尿 CK19 对 BTCC 复发的敏感性为 90.5%, 特异性为 76.0%。结论 尿 CK19 是监测 BTCC 术后复发较为敏感、特异而且快速无创的指标。

【关键词】 膀胱肿瘤; 复发; 角蛋白; 尿

Evaluation of urinary CK19 during the postoperative follow up periods of bladder cancer L UO Guang-cheng, BAI Pei-ming, ZHANG Zhong-ying, et al. Department of Urology, Xiamen Zhongshan Hospital (the First Clinical Hospital of Medical College, Xiamen University), Xiamen 361004, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of urinary cytokeratin 19 during the follow up periods of bladder transitional cell carcinoma (BTCC). **Methods** Sixty seven BTCC patients who were under surveillance after reserved bladder operations were recruited from February 2000 to October 2004. Twenty one recurrent patients were diagnosed by cystoscopy. ECLIA was used to measure the contents of urine CK19 in the patients and healthy volunteers. **Results** The contents of urine CK19 in the recurrent patients (19.60±18.57) μg/L was significantly higher than that in the nonrecurrent patients (2.33±1.64) μg/L and the healthy volunteers (1.82±0.83) μg/L. The sensitivity for detection of recurrent BTCC was 90.5%, and the specificity was 76.0%. **Conclusion** Urine CK19 is a sensitive, special, rapid and noninvasive parameter for monitoring the relapse of BTCC.

【Key words】 Bladder neoplasms; Recurrence; Keratin; Urine

膀胱移行细胞癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤, 有高复发率的特点, 因此术后需要长期密切的监测。膀胱镜和尿细胞学检查是复查的标准手段和方法。但是膀胱镜是有创的, 患者的接受性差。而尿细胞学检查过程复杂并且敏感性低^[1]。近年来 Pariente 等^[2]和 Benjamin 等^[3] 研究结果表明尿 CK19(尿细胞角蛋白 19 片段, 又称 CYFRA21-1) 是检测膀胱移行细胞癌的较好的肿瘤标记物, 敏感性和特异性分别是 96.6%、67.2% 和 76.2%、84.2%。自 2000 年 2 月至 2004 年 10 月, 我们应用电化学发光免疫分析(ECLIA) 方法检测 67 例膀胱移行细胞癌术后患者的尿 CK19 含量, 评估其在术后监测的意义。

材料和方法

1. 一般资料: 膀胱移行细胞癌术后 67 例, 其中男 55 例, 女 12 例, 年龄 25~ 86 岁, 平均 61 岁。56 例行

经尿道膀胱肿瘤电切术, 11 例行膀胱肿瘤切除术或膀胱部分切除术。16 例 T_a 期, 36 例 T₁ 期, 15 例 T₂ 期; 18 例 G₁ 期, 38 例 G₂ 期, 11 例 G₃ 期。所有患者均行以丝裂霉素 C(40 mg 溶于 40 ml 生理盐水) 为主的膀胱灌注化疗, 并进行定期(每 3 个月或 6 个月) 的尿 CK19 和膀胱镜检查。患者复检时先留尿标本送检尿 CK19, 再做膀胱镜检查。以膀胱镜活检病理为标准发现 21 例患者复发, 为复发组, 其中男 18 例, 女 3 例; 46 例无复发者为无复发组, 其中男 37 例, 女 9 例。对照组为 24 例无泌尿系统疾病的健康志愿者, 其中男 15 例, 女 9 例, 年龄 19 至 69 岁, 平均 42 岁。

2. 方法: 标本采集: 对照组健康志愿者和膀胱癌术后患者于膀胱镜检查收集尿标本, 前晚 9 点起禁食禁水, 留清晨第 1 次中段尿 5 ml, 置于专用管中, 颠倒混匀于 4℃ 保存, 3 h 内送检。将标本离心, 1 500 r/min 5 min, 取上清液上机检测。采用 ECLIA。电化学发光免疫分析仪(Elecsys1010 型, Roche 公司产品), CYFRA21-1 ECLIA 试剂盒由 Roche 公司提供, 严格按照操作说明书进行操作。正常参考值为 $\leq 3.9 \mu\text{g/L}$ 。

作者单位: 361004 福建, 厦门中山医院泌尿外科 厦门大学医学院第一临床学院(罗广承, 白培明, 苏汉忠, 陈福全); 厦门中山医院中心实验室(张忠英)

3. 统计学方法: 计量资料均数以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 差异显著性用 t 检验、 χ^2 检验。

结 果

复发组和未复发组尿 CK19 的平均值分别为 $(19.60 \pm 18.57) \mu\text{g/L}$ 和 $(2.33 \pm 1.64) \mu\text{g/L}$, 正常对照组尿 CK19 含量平均值为 $(1.82 \pm 0.83) \mu\text{g/L}$ 。未复发组和正常对照组比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$); 而复发组和其他两组两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。尿 CK19 对膀胱癌复发的敏感性为 90.5%, 特异性为 76%。无复发组的阳性率为 13%, 对照组无一阳性。复发组与未复发组的阳性率比较 ($\chi^2 = 38.15, P < 0.01$), 差异有统计学意义。

讨 论

膀胱癌的诊断依靠尿细胞学和膀胱镜检及由此获得的病理标本诊断, 但在对膀胱癌术后的随访监测中, 频繁的膀胱镜检查是患者逃避定期复查的重要原因。如何找到一些敏感、特异, 而又简便快速无创的方法以替代有创的膀胱镜检查, 减少膀胱镜检查的次数, 是很多学者努力的方向。多年来, 人们先后研究利用了许多种以尿为标本的方法, 例如膀胱肿瘤抗原反应 (BTA stat)、核基质蛋白 22 (NMP22)、端粒酶、p53 基因等^[4,5], 但是由于敏感性和特异性等方面的不足而没有得到较好的临床应用。

CK19 是近年来发现的较好的膀胱癌标记物。CK19 是上皮细胞中的细胞角蛋白成分之一, 是可溶性酸性多肽分子, 分子量是 40 000。CK19 广泛分布于正常上皮组织表面, 如层状上皮和鳞状上皮中, 但含量极低。当细胞癌变时含量增高, 且因细胞的通透性改变和上皮细胞癌中激活的蛋白酶加速了细胞的降解, 使得大量的 CK19 释放出来。当膀胱上皮细胞癌变时, 肿瘤细胞直接脱落于尿中, 在尿液中溶解, 使细胞角蛋白 (CK) 成分逸出和降解, 尿液中 CK19 的含量升高^[6]。Pariente 等^[2] 和 Benjamin 等^[3] 就验证了尿 CYFRA21-1 对诊断膀胱癌有很好的敏感性和特异性, 而且对分化差、浸润性的肿瘤敏感性和特异性更高。本研究中膀胱癌复发组尿 CK19 含量为 $(19.60 \pm 18.57) \mu\text{g/L}$, 明显高于未复发组 $(2.33 \pm 1.64) \mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。正常对照组尿 CK19 含量为 $(1.82 \pm 0.83) \mu\text{g/L}$, 未复发组和正常对照组比

较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 本文结果尿 CK19 检测膀胱移行癌复发的敏感性为 95.2%。说明尿 CK19 在膀胱癌的术后监测中有很大的临床价值。对膀胱癌患者的诊断, 特别是术后随访监测是一个很好的肿瘤标志物, 这种简便快速无创的检查可以减少或者部分地替代膀胱癌术后频繁的膀胱镜检查。

一些泌尿系统的良性疾病其他因素如结石、炎症, 特别是尿路感染可使尿中 CK 增多, 使检查结果有一定的假阳性。作者单位在实际应用中注意到了这个情况, 做 CK19 前先检查尿常规, 如果存在感染, 就待感染控制后再行检查^[7]。即使如此, 本研究的未复发组的阳性率仍有 13%, 我们推测这与膀胱癌的术后膀胱灌注化疗有关, 这些患者术后一般要做丝裂霉素、卡介苗等药物膀胱灌注化疗预防复发, 膀胱灌注化疗经常会导致膀胱的免疫性、化学性或感染性的炎症反应。虽然尿 CK19 检查的敏感性高, 特异性稍低, 但对膀胱癌术后的患者来说, 这不一定是缺点, 因为阳性的患者要做膀胱镜活检确诊。对肿瘤患者来说, 谨慎些也是好的, 以免遗漏。

为提高膀胱移行细胞癌患者的术后复发诊断率, 同时也能提高患者的生存质量, 在我们认为对尿 CK19 含量较低者, 特别是表浅性和高分化者, 可以适当延长膀胱镜检的周期, 从而减轻患者的痛苦。而且, 临床上还有很多检查可以综合利用, 例如 B 超和 CT 就常用于膀胱癌的诊断和术后随访, 结合这些检查可以更好地对膀胱移行细胞癌患者进行术后监测。

参 考 文 献

- 1 Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The world health organization/international society of urological pathology consensus of the urinary bladder. Bladder consensus conference committee. Am J Surg Pathol, 1998, 22: 1435.
- 2 Pariente JL, Bordenave L, Jacob F, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. J Uro, 2000, 163, 1116-1119.
- 3 Benjamin N, Vivian B, Amos S, et al. Evaluation of urine cyfra21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma. Cancer, 2002, 94: 2914-2922.
- 4 杨绍波, 刘屹立, 宫大鑫, 等. 肿瘤分子标志物在膀胱癌诊断和随访中的评价. 中华实验外科杂志, 2002, 19: 387-382.
- 5 刘屹立, 袁媛, 李刚, 等. 膀胱癌患者血浆和尿液中 p53 基因突变的研究及其意义. 中华实验外科杂志, 2002, 19: 493-494.
- 6 Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell, 1982, 31: 11-24.
- 7 张忠英, 林永志, 黄松杰, 等. 电化学发光技术检测尿中角蛋白 19 片段的意义. 中华检验医学杂志, 2003, 26: 104-106.

(收稿日期: 2004-11-29)